

15
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

NUEVA SINTESIS DE ACIFRAN, UN AGENTE
HIPOLIPIDEMICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA DE ALIMENTOS
P R E S E N T A :
VERONICA GALINDO CUSPINERA



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

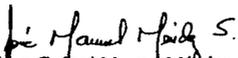
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente	Profra. Silvia Mendoza Arellano
Vocal	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Prof. Fernando León Cedeño
1er. suplente	Profra. Lucía Cornejo Barrera
2do. Suplente	Profra. María del Carmen Pérez Vázquez

Sitio donde se desarrollo el tema:
Laboratorio 201, Departamento de Química Orgánica,
División de Estudios de Posgrado.
Facultad de Química
U.N.A.M.


Asesor: M/en C. José Manuel Méndez Stivalet


Sustentante: Verónica Galindo Cuspín

A mis padres y hermanos

A mis abuelos: Cristi, Magos y Jaime

A Jorge, con mucho cariño.

A Marina, por la amistad de tantos años.

Agradecimientos:

Al Maestro José Manuel Méndez por su amistad, asesoría y confianza.

A la Maestra Margarita Romero Avila, por su amistad e invaluable ayuda.

A la profesora Silvia Mendoza Arellano y al profesor Fernando León Cedeño por la revisión de esta tesis.

A las Químicas Marisela Gutierrez Franco y Graciela Chávez Beltrán, por los espectros de IR.

A las Químicas Alejandrina Acosta Huerta e Irene Audelo Méndez, por los espectros de RMN.

Al programa 127 de iniciación a la investigación, por su apoyo para la realización de esta tesis.

A todos los integrantes del laboratorio 201: Mago, Blas, Johnny, Héctor, Charly, Ivette, Marco, Angeles, Liz, Laura, Pili, etc... por su amistad y ayuda.

A Lucy Comejo por tu amistad y todas las porras.

A todos aquellos que sin esperar nada a cambio, me ofrecieron su amistad.

GRACIAS.

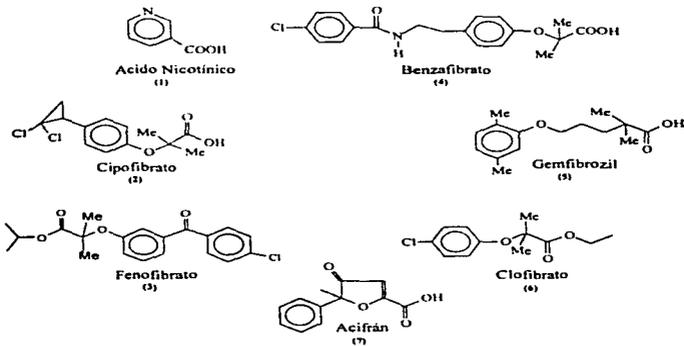
Índice.

	Página
I.- Introducción	1
II.- Objetivo	3
III.- Antecedentes.	
3.1.- Generalidades	5
3.2.- Métodos descritos para la síntesis de Acifrán:	
3.2.1.- A partir del 2-metil-1,3-ditiano	9
3.2.2.- A partir del 3-hidroxi-3-fenil-1-butino	10
IV.- Resultados y Discusión.	
4.1.- Método 1: A partir del acetaldehído	11
4.2.- Método 2: Partiendo de la acetofenona	19
4.3.- Síntesis de Acifrán	22
V.- Conclusiones	27
VI.- Materiales y Métodos	28
6.1.- Primera parte:	
Síntesis del intermediario 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona	
6.1.1.- Método 1:	
a) Síntesis de la cianhidrina del acetaldehído	29
b) Cianhidrina protegida del acetaldehído	29
c) Destilación de Acetofenona	30
d) Síntesis del intermediario:	
i) Síntesis de diisopropilamido de litio	30
ii) Adición de los sustratos	30
iii) Hidrólisis del aducto	31
iv) Generación de la cetona	31

	Página
6.1.2.- Método 2:	
a) Síntesis de la cianhidina de Acetofenona.....	32
b) Síntesis del intermediario.....	32
6.2.- Segunda parte:	
Síntesis de Acifrán a partir del intermediario.....	33
VII.- Glosario.....	35
VIII.- Bibliografía.....	37
IX.- Espectroscopia.....	39

I.- Introducción.

En la actualidad, uno de los problemas de salud pública que ha tomado mayor importancia es el incremento de los niveles de colesterol en sangre, el cual está relacionado con algunas enfermedades cardiovasculares que causan un gran número de muertes. Es por esto que últimamente se ha puesto un mayor énfasis en llevar una dieta balanceada y en disminuir el consumo de grasas, sobre todo las de origen animal. Sin embargo, no toda la gente puede o quiere cambiar sus hábitos alimenticios y existen casos en los cuales la síntesis de colesterol endógeno es mayor a la normal, lo que hace necesario el uso de fármacos para disminuir este problema. Algunos ejemplos de dichos medicamentos son: ácido nicotínico (1), cipo fibrato (2), fenofibrato (3), benzafibrato (4), gemfibrozil (5), clofibrato (6) y acifrán (7) entre otros, cada uno con actividad diferente (Esquema 1).¹



Esquema 1

Se ha observado que el acifrán (Ácido 4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-5-fenilfuran-2-carboxílico) es un potente agente hipolipidémico, el cual afecta el metabolismo de los ácidos grasos libres de manera similar al ácido nicotínico, reduciendo la concentración de lipoproteínas en sangre, en especial el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), disminuyendo de esa manera el riesgo de presentar enfermedades coronarias, las cuales pueden ocasionar la muerte.^{2,3}

Se ha comprobado que la dosis de acifrán necesaria para disminuir una cierta cantidad de lípidos es cinco veces menor a la del ácido nicotínico y hasta el momento no se ha detectado ningún efecto secundario producido por el primero.³

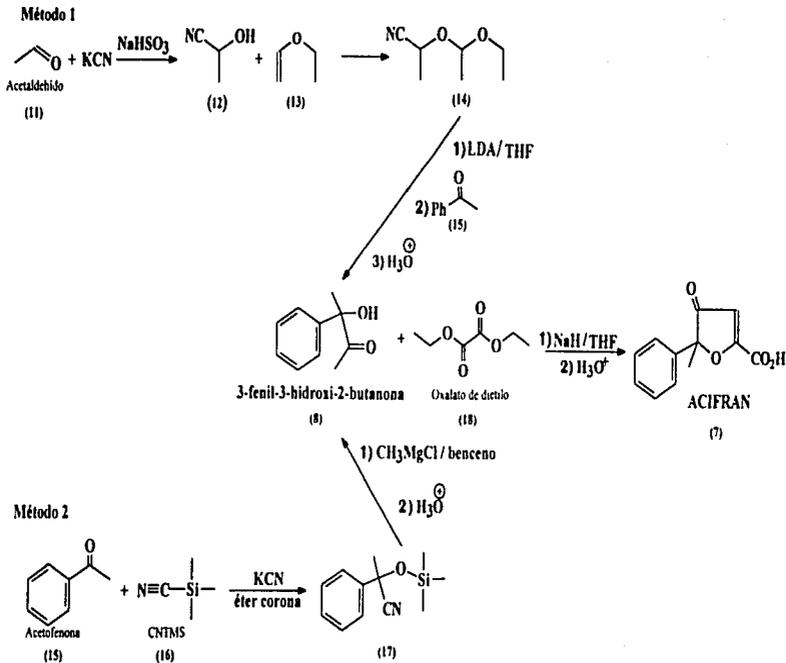
Todas las síntesis de acifrán reportadas en la literatura tienen como intermediario común a la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8). En una de ellas se parte de la acetofenona y del 2-metil-1,3-ditiano⁴ (9) y en otra se utilizan el 3-hidroxi-3-fenil-1-butino (10) y el óxido de mercurio⁵ como materias primas.

Para este proyecto se plantearon dos métodos sintéticos para la obtención de la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona partiendo de la cianhidrina protegida del acetaldehído, o en su defecto de la cianhidrina protegida de la acetofenona como materias primas, utilizando el anión correspondiente a cada una de estas cianhidrinas protegidas para resolver este problema sintético de manera novedosa sobre todo en el primer caso.

II.- Objetivos.

Desarrollar una nueva síntesis de acifrán partiendo de dos métodos diferentes:

- **Método 1.- A partir de la cianhidrina protegida del acetaldehído, acetofenona y oxalato de dietilo como materias primas.**
- **Método 2.- A partir de la cianhidrina protegida de acetofenona, cloruro de metilmagnesio y oxalato de dietilo.**



Esquema 2

III.- Antecedentes.

3.1.- Generalidades

El colesterol es una sustancia vital en el metabolismo humano. Pertenec a la familia de los esteroides, o esterole, los cuales son alcohole policíclicole. El coleholeter sirve como precursor de todas las hormone esteroidale. Un producto del coleholeter es el 7-dehidrocoleholeter; éste se encuentra en la piel y al ser irradiado con rayole ultravioleta, proveniente de la luz solar, da lugar a la vitamina D. El coleholeter también es esencial para la formación de ácido biliar y es un componente de todas las membrane celulare. Este es sintetizado principalmente en el hígado (coleholeter endógeno) pero también puede ser absorbido de la dieta (coleholeter exógeno). Este último proviene únicamente de fuente animale.

El coleholeter endógeno es empacado en lipoproteíne de baja densidad (LDL) para transportarlo a las célula. Estas lipoproteíne acarrean alrededor de 2 tercer parte (o más) del total de coleholeter en plasma; por ser las que llevan el coleholeter a las célula para depositarlo en tejido, son considerade como el principal agente que eleva los niveles de coleholeter en sangre. Durante el acarreo del coleholeter por las venae y arteriae, es posible que quede depositado en las pared de los vaso sanguíneo en forma de ateroma, especialmente donde hay irritación de algún tejido o en arteriae angostae. A este proceso de formación de ateroma se le conoce como aterosclerosis. Este proceso poco a poco va dando lugar a las enfermedad coronarie, especialmente cuando se trata de arteriae que irrigan al músculo cardíaco. Al formarse ateroma se provoca una hipertensión arterial y puede llegar al momento en que se corte completamente la circulación, lo que resultaría en un ataque al corazón. Si esto mismo sucede en una arteria cerebral lo que se provoca es una trombosis.

Existen otros tipos de lipoproteínas además de las LDL, como son las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL, las de densidad intermedia IDL y las de alta densidad HDL. Estas últimas acarrean una menor cantidad de lípidos y una mayor cantidad de proteínas. Son formadas en el hígado a partir de fuentes endógenas de grasa y son las encargadas de acarrear el colesterol de los tejidos al hígado para su catabolismo y excreción. Las concentraciones elevadas de HDL son consideradas protectoras contra enfermedades cardiovasculares. Los niveles normales de HDL oscilan entre 30 y 80 mg/dl, por lo que un valor menor a 30 mg/dl implica un riesgo significativo.⁶

El valor medio de colesterol en plasma oscila entre 170 y 180 mg/100ml. Alrededor del 65% del colesterol que hay en un plasma normal en ayunas se encuentra en la forma esterificada. En el hombre existe la retroinhibición, sin embargo, aproximadamente el 60% del colesterol plasmático procede de la biosíntesis, así que por más que se ingieran grandes cantidades de éste en la dieta, la mayor parte del colesterol presente en plasma procede de la biosíntesis. Las personas que tienen por encima de 220 mg/100ml, presentan una gran tendencia a desarrollar aterosclerosis.⁷

Como los cambios en la dieta son en general insuficientes para controlar la hiperlipidemia, los medicamentos que disminuyen la concentración de lípidos son utilizados como suplementos en el control de la misma.

En el hombre, el colesterol en suero baja después de la ingestión de grandes dosis de ácido nicotínico (la amida no tiene el mismo efecto que el ácido). Este efecto fue atribuido a la gran demanda de grupos metilos usados en la desintoxicación de ácido nicotínico, con la disminución resultante en la síntesis de colesterol.⁸ En altas concentraciones, el ácido nicotínico puede actuar como trampa

de metilos, ya que por ejemplo pude atrapar grupos metilos, los cuales son utilizados normalmente para la síntesis de la colina y/o de la metionina, lo que puede inducir una deficiencia de colina, dando lugar a una acumulación de lípidos en hígado. Este proceso no ocurre con el acifrán (7).⁹ El empleo de altas concentraciones de ácido nicotínico (1) tiene los siguientes efectos secundarios: irritación gastrointestinal, náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos incluyen prurito, nerviosidad, boca seca, activación de úlcera péptica, visión borrosa, diabetes, hiperuricemia y signos de trastorno hepático.¹⁰ En un experimento se reportó que el 32% de los pacientes no pudieron tomar dosis diarias de 3g del ácido debido a los efectos secundarios que se presentaron.³

Se sabe que el acifrán actúa de una forma similar al ácido nicotínico, aunque todavía no se conoce con exactitud su mecanismo de acción. Existen otras sustancias que se utilizan para disminuir triglicéridos y colesterol, éstas son: ciprofibrato (2), fenofibrato (3), benzaifibrato (4), gemfibrozil (5) y clofibrato (6). Su potencial hipotriglicéridémico es: ciprofibrato > acifrán = fenofibrato > benzaifibrato > gemfibrozil > clofibrato = ác. Nicotínico

Todos los medicamentos antes mencionados, con excepción del acifrán y el ácido nicotínico, provocan un aumento en el peso del hígado. Se ha sugerido que los agentes hipolipidémicos que tienen este efecto inducen la proliferación de peroxisomas en ratas y pueden causar tumorigénesis de hígado.¹¹

Se comprobó que una sola dosis de acifrán (7) (25 mg/kg) o de ácido nicotínico (1) (125 mg/kg) producen un decremento significativo en la concentración de triglicéridos en la sangre. En contraste, una sola dosis de clofibrato (6) (240 mg/kg) no tuvo ningún efecto.⁹ Los resultados muestran que el acifrán es un potente

agente que disminuye colesterol-LDL y triglicéridos. En todos los estudios, la cantidad mínima efectiva del ácido nicotínico fue siempre 5 veces mayor a la cantidad mínima efectiva de acifrán (7).^{2,9,3}

Estudios que se han hecho muestran que el acifrán se une débilmente a las proteínas del suero de ratas, perros y humanos⁴. Otras investigaciones muestran que la actividad de la α -glicerofosfato deshidrogenasa, no se vio alterada en ratas a las cuales se les dió acifrán, aunque si se notó la disminución en triglicéridos, por lo que se llegó a la conclusión de que el acifrán no disminuye la biosíntesis de triglicéridos por disminución de la actividad en hígado de la α -glicerofosfato deshidrogenasa mitocondrial².

El T1/2 de eliminación del acifrán en humanos fue de 1.4 a 1.7 h y no se vio afectado al incrementar la dosis. La absorción de la medicina es rápida y es excretada básicamente a través de la orina. En los experimentos que se hicieron con animales, se utilizó acifrán marcado con un átomo de ¹⁴C para seguir su recorrido y no se detectó el desprendimiento de ¹⁴CO₂ en el aire expirado por las ratas en las primeras 24 h. Dosis múltiples diarias de acifrán no tuvieron efectos sobre el nivel del mismo en el suero de ratas y perros, lo que sugiere que no hay retención en tejidos. Además no se observó ninguna biotransformación de éste en sujetos normales ni en animales.^{4,12}

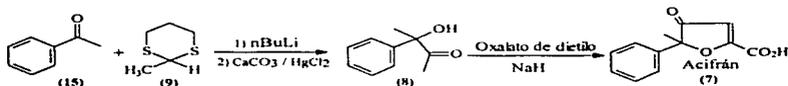
En sujetos con deficiencia renal, el T1/2 aumentó de 1.4-1.7 h a 5.7 h, disminuyendo la unión del acifrán con proteínas plasmáticas y aumentando la concentración en la sangre.¹²

3.2.- Métodos de síntesis descritos para obtener el Acifrán (7).

En la literatura se reportan dos métodos de síntesis diferentes para obtener la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8):

3.2.1.- A partir del 2-metil-1,3-ditiano (9).

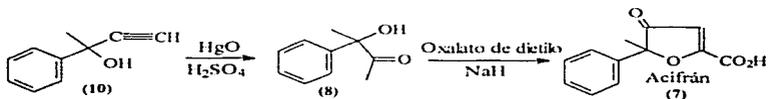
- En este método, el 2-metil-1,3-ditiano (9) se hace reaccionar con acetofenona (15) en presencia de n-butil litio a -20°C en presencia de tetrahidrofurano. Una vez que se obtiene el ditiano (9), éste se hidrolizó a la cetona correspondiente tratándolo con CaCO_3 y HgCl_2 . La α -hidroxicetona se obtuvo con un rendimiento del 83% basado en la acetofenona (15).
- La α -hidroxicetona se hizo reaccionar con oxalato de dietilo (18) en presencia de tetrahidrofurano anhidro, de acuerdo con el procedimiento de Katzenellenbogen y Bowlus (1973).¹³ El ácido crudo resultante se purificó por recristalización de éter/benceno, para dar acifrán (7) con un rendimiento del 37% y una pureza mayor al 97%⁴ (Esquema 3).



Esquema 3

3.2.2.- A partir del 3-hidroxi-3-fenil-1-butino (10).

- Esta síntesis la desarrollaron Jirovsky y Cayen⁵ y la patentaron en 1982. El método consiste en la hidratación del triple enlace del 3-hidroxi-3-fenil-1-butino (10) con una mezcla de óxido de mercurio (HgO) y ácido sulfúrico en THF, obteniéndose la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8) con un rendimiento del 89% (Esquema 4). Una vez que se sintetizó el intermediario (8) se continuó con el mismo procedimiento utilizado en el método descrito anteriormente, para llevar al cabo la síntesis del acifrán (7). Estos autores reportan un rendimiento del 92% en el último paso.



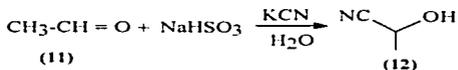
Esquema 4

IV.- Resultados y Discusión.

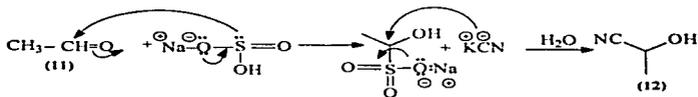
4.1.- Método 1.

A partir de acetaldehído (11)

Como primer paso, se hizo reaccionar el acetaldehído (11) con bisulfito de sodio para obtener el compuesto de adición bisulfitica, el cual al ponerlo en contacto con cianuro de potasio, dio lugar a la cianhidrina del acetaldehído (12) la cual se presenta como un líquido incoloro. La reacción y el mecanismo de reacción que explica la formación del producto (12), se muestran en el Esquema 5. El rendimiento de la reacción fue de 60%.



Mecanismo:



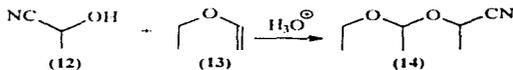
Esquema 5

Esta cianhidrina (12) fue caracterizada mediante su espectro de infrarrojo, destacando la presencia de la banda de alcohol en 3428 y del grupo ciano en 2248.

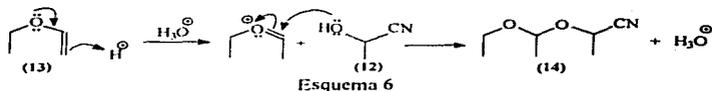
Espectro 1: (compuesto 12)

IR película (cm ⁻¹)	
3428 (cm ⁻¹)	Enlace O-H del grupo hidroxilo
2994, 2940, 1378 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del grupo CH ₃
2248 (cm ⁻¹)	Enlace C-N del grupo ciano
1118 (cm ⁻¹)	Enlace C-O del grupo hidroxilo

La siguiente reacción consistió en la protección del grupo hidroxilo de la cianhidrina (12), a través de su etal. Para lograrlo, la cianhidrina (12) se hizo reaccionar con éter-etil-vinílico (Et-O-CH=CH₂) con catálisis ácida. El producto de esta reacción (14) se purificó por destilación a presión reducida (Esquema 6). El éter-etil-vinílico presenta una desventaja como grupo protector ya que introduce asimetría al producto, lo cual ocasiona que se obtenga la mezcla de diastereoisómeros y como consecuencia la mayoría de las señales en el espectro de RMN-¹H están duplicadas. Sin embargo, tiene la ventaja de que su posterior hidrólisis ocurre con mucha facilidad. La cianhidrina protegida (14) se obtuvo con un rendimiento del 48% en base al acetaldehído (11).



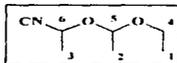
Mecanismo:



Este compuesto se caracterizó mediante sus espectros de infrarrojo y de resonancia magnética protónica, presentando las señales que se indican a continuación:

Espectro 2: (compuesto 14)

IR película (cm ⁻¹)	
2986, 2938, 2896 (cm ⁻¹)	Enlace C-H de los grupos CH ₂ y CH ₃
2240 (cm ⁻¹)	Enlace C-N del grupo ciano
1146-1040 (cm ⁻¹)	Enlace C-O-C del grupo éter
950 (cm ⁻¹)	Enlace C-O-C-O-C del grupo protector



(14)

Espectro 3: (compuesto 14)

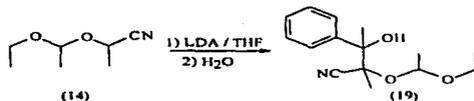
RMN ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento
H ₁	t, 3H, J = 7Hz	1.2 ppm.
H ₂	d, 3H, J = 5Hz	1.46 ppm.
H ₃	d, 3H, J = 5Hz	1.56 ppm.
H ₄	m, 2H	3.26-3.8 ppm.
H ₅	c, 1H, J = 5Hz	4.9 ppm.
H ₆	m, 1H	4.23-4.73 ppm.

Es importante resaltar la desaparición de la banda en 3428 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo, ya que indica la desaparición completa del alcohol, esto es, la protección se logró de manera completa.

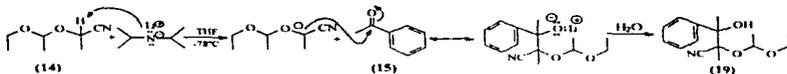
Para formar el carbanión de la cianhidrina se utilizó diisopropilamido de litio (LDA), el cual es una base capaz de extraer hidrógenos ácidos; esta base se preparó *in situ* por tratamiento de la diisopropil amina (dipa) con n-butilitio a -78°C y con ella se extrajo el hidrógeno de la cianhidrina para formar el carbanión de la cianhidrina protegida del acetaldehído.

Una vez que se formó el anión, éste se hizo reaccionar con acetofenona (15), para dar el compuesto de adición (19) (Esquema 7); éste compuesto se tuvo que purificar por cromatografía flash antes de hidrolizarlo, debido a que las impurezas no permitieron que se llevara al cabo la formación de la α -hidroxiketona con un buen rendimiento.

Se hicieron pruebas con diferentes tiempos de reacción, que iban desde los 10 minutos hasta las 3 horas y se encontró que el mejor rendimiento se obtuvo parando la reacción a los 20 minutos después de adicionar la acetofenona, estando a -78°C . El producto de adición es inestable por lo que es necesario purificarlo e hidrolizarlo rápidamente para obtener la α -hidroxiketona correspondiente.



Mecanismo:

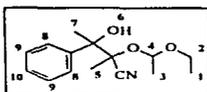


Esquema 7

Este compuesto (19) se caracterizó por sus espectros de infrarrojo y resonancia magnética protónica; en el primero, la señal mas importante es la que aparece en 3472 cm^{-1} ya que indica la presencia del grupo alcohol, lo que permite concluir que la adición nucleofílica del anión de la cianhidrina protegida se llevó al cabo.

Espectro 4: (compuesto 19)

IR película (cm^{-1})	
3472 (cm^{-1})	Enlace O-H del grupo hidroxilo
3060, 1492, 1602 (cm^{-1})	Enlace C-H del anillo aromático
2982, 2890, 1448, 1382 (cm^{-1})	Enlace C-H de los grupos CH_2 y CH_3
2236 (cm^{-1})	Enlace C-N del grupo ciano
1152-1028 (cm^{-1})	Enlace C-O-C del grupo éter
960 (cm^{-1})	Enlace C-O-C-O-C del grupo protector



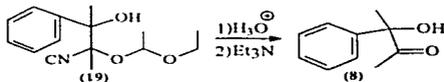
(19)

Espectro 5: (compuesto 19)

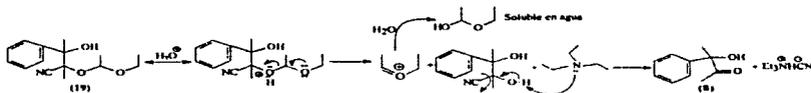
RMN ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento
H ₁	t, 3H, J=5Hz	1.15 ppm
H ₂ y H ₆	m, 3H	3.16-3.72 ppm.
H ₃	d, 3H, J=5Hz	1.4 ppm.
H ₄	m, 1H	4.86-5.16 ppm.
H ₅	s, 3H	1.98 ppm
H ₇	s, 3H	1.78 ppm.
H ₈	m, 2H orto	7.4-7.66 ppm.
H ₉ y H ₁₀	m, 3H meta + para	7.13-7.33 ppm.

El producto puro (19) se hidrolizó con ácido sulfúrico al 10% y unas gotas de ácido acético concentrado, con el objetivo de remover la protección del grupo hidroxilo. Este compuesto es inestable, por lo que una vez finalizada la desprotección, la cianhidrina se trató inmediatamente con trietilamina y por medio de una reacción de eliminación se obtuvo la α -hidroxicetona (8) con un rendimiento igual al 35% (Esquema 8). En este caso la trietilamina actúa como una base débil capaz de liberar al nitrilo de la cianhidrina y atrapar al HCN que se libera quedando como cianuro de trietilamonio. De esta manera se evita que se desprenda ácido cianhídrico (HCN), el cual es un compuesto muy tóxico. El bajo rendimiento con el

que se obtuvo el producto, se debió muy probablemente a que la reacción es reversible, o a que haya habido impedimento estérico por parte del grupo protector para que el anión de la cianhidrina atacara al grupo carbonilo de la acetofenona (15), lo que desfavorece la formación del compuesto de adición. Se logró incrementar el rendimiento al purificar el producto de adición (19) antes de desproteger el grupo hidroxilo, y también al trabajar inmediatamente el producto, para producir la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8). Sin embargo no fue posible incrementarlo a más del 35%, aún tomando en cuenta las consideraciones anteriores.



Mecanismo:

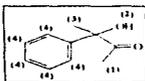


Esquema 8

El compuesto (8), el cual es el intermediario clave en la síntesis propuesta del acifrán, presenta las siguientes señales en los espectros de infrarrojo y resonancia magnética protónica correspondientes:

Espectro 6: (compuesto 8)

IR película (cm⁻¹)	
3458 (cm ⁻¹)	Enlace O-H del grupo hidroxilo
3060, 1600, 1494 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del anillo aromático
2934, 2980, 1448 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del grupo CH ₃
1712 (cm ⁻¹)	Enlace C-O del grupo carbonilo
1420 (cm ⁻¹)	Grupo H ₃ C-C=O



(8)

Espectro 7: (compuesto 8)

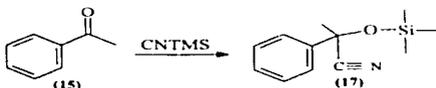
RMN ¹H (CDCl₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento
H ₁	s, 3H	2.08 ppm
H ₂	s, 1H, intercambia con D ₂ O	4.13 ppm
H ₃	s, 3H	1.77 ppm
H ₄	m, 5H orto, meta y para	7.16-7.5 ppm

En el espectro de infrarrojo, las bandas en 3458 cm⁻¹ que indican la presencia del grupo hidroxilo y la de 1712 cm⁻¹ que confirma la presencia del grupo carbonilo de cetona aromática, así como los singuletes en 2.08 ppm, característicos de una metil-cetona y en 1.77 ppm, típicos de un metil carbonol terciario, permiten establecer sin duda alguna la naturaleza de este compuesto.

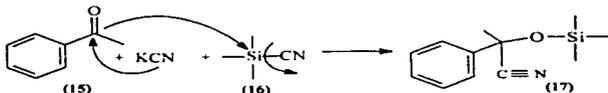
4.2.- Método 2.

Partiendo de la acetofenona (15).

Como primer paso se llevó al cabo la formación y protección de la cianhidrina de la acetofenona, utilizando cianotrimetilsilano (Me_3SiCN) como grupo protector, el cual presenta ciertas ventajas sobre el éter-etil-vinílico. Una de ellas es que se necesitan condiciones menos drásticas para desproteger el grupo hidroxilo una vez que ya no es necesaria la protección. La reacción se muestra en el Esquema 9.



Mecanismo:



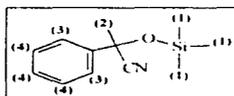
Esquema 9

Se hicieron pruebas modificando el tiempo de reacción y se observó que a las 3 horas se había llevado al cabo casi toda la reacción. Sin embargo, el mejor rendimiento se obtuvo al dejarla toda la noche. Esta reacción es cuantitativa y el rendimiento es muy alto (92% puro); sin embargo hay que tener cuidado con el manejo el cianotrimetilsilano ya que se hidroliza muy fácilmente por lo que es recomendable preparar lotes tales que no se desperdicie el reactivo. Inicialmente el

reactivo presenta una ligera coloración ámbar, pero conforme se va descomponiendo, la coloración se torna café.

Espectro 8: (compuesto 17)

IR película (cm ⁻¹)	
3064, 3032 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del anillo aromático
2962, 2900, 1446, 1356 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del grupo CH ₃
1256, 852 (cm ⁻¹)	Enlace C-Si del grupo (Si-) <i>i</i> -C ₃ H ₇
1120 (cm ⁻¹)	Enlace Si-O del grupo protector
2250 (cm ⁻¹)	Enlace C-N del grupo ciano

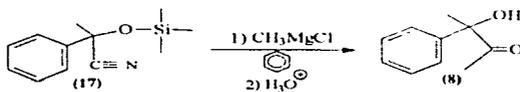


(17)

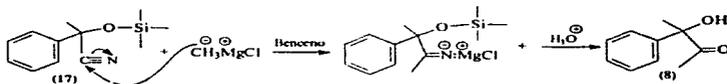
Espectro 9: (compuesto 17)

RMN ¹ H (CDCl ₃)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento
H ₁	s. 9H	0.2
H ₂	s. 3H	1.83
H ₃	m. 2H orto	7.5-7.63
H ₄	m. 3H meta + para	7.26-7.5

Una vez que se sintetizó la cianhidrina (17), ésta se utilizó para la síntesis de la α -hidroxi-cetona (Esquema 10), en donde se llevó a cabo una reacción de metilación con reactivo de Grignard, en este caso cloruro de metil magnesio (CH_3MgCl). Tomando en consideración las condiciones empleadas por Lökös¹⁶, se utilizaron inicialmente 4.5 equivalentes del reactivo de Grignard por uno de la cianhidrina; estas cantidades se fueron variando y se encontró que no hay diferencia significativa en el rendimiento al utilizar 2.5 equivalentes del reactivo de Grignard por uno de la cianhidrina en lugar de los 4.5 equivalentes utilizados por Lökös¹⁶. También se hicieron pruebas a diferentes tiempos de reacción, obteniéndose el mejor rendimiento al parar la reacción a las 2 horas 30 minutos después de que empezara el calentamiento a reflujo. De esta manera se logró optimizar la reacción, obteniéndose la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8) pura, con un rendimiento del 75%, tomando como base la acetofenona (15).



Mecanismo:



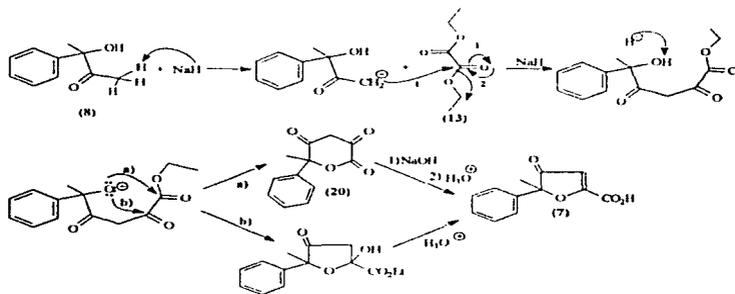
Esquema 10

4.3.- Síntesis de Acifrán (7).

El hidruro de sodio junto con el diisopropil amiduro de litio (LIDA) son bases muy utilizadas para extraer hidrógenos ácidos (hidrógenos vecinos a grupos altamente electronegativos). En esta reacción se utilizó hidruro de sodio para formar el anión de la α -hidroxicetona (8), la cual por medio de una reacción de sustitución nucleofílica, se adiciona al oxalato de dietilo (18). Una vez que se adicionó, la mezcla se acidificó inicialmente a pH = 5 para extraer impurezas y después se volvió a acidificar, ahora hasta pH = 1, para que se llevara al cabo la reacción de ciclización del compuesto, formándose el anillo de 5 miembros, Acifrán (7) con un rendimiento del 17.5 %. A diferencia de la técnica reportada por Jirovsky⁶, se tuvo que extraer el compuesto inmediatamente a pH = 1, debido a que si se dejaba mucho tiempo en esas condiciones, el producto se descomponía.

En esta reacción se encontró el problema de que no siempre se obtiene Acifrán (7) solo, sino que a veces se obtiene una mezcla del Acifrán (7) y un intermediario (20) el cual presenta características muy similares al producto, salvo que en lugar de ser un anillo de 5 miembros el que se forma, se obtiene uno de 6 miembros (Esquema 11). Se tuvieron muchos problemas para identificar el producto (7) ya que el compuesto (20) y el Acifrán (7) tienen el mismo peso molecular y solo se pueden distinguir por medio de los análisis espectrométricos. El producto crudo se purificó para obtener el Acifrán puro el cual es un sólido blanco con un punto de fusión de 171-173°C. En algunas ocasiones también se obtuvo el intermediario (20) al cual se le dio un tratamiento a pH=11 con NaOH por 24 horas, se extrajeron con éter los compuestos insolubles en agua, y se llevó la fase acuosa a pH = 1 para extraer inmediatamente con éter el producto crudo, el cual se purificó posteriormente para obtener Acifrán puro (7). Las condiciones básicas favorecen la formación del anillo

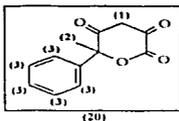
de 5 miembros en lugar del de 6 miembros. Sin embargo no se obtuvieron buenos resultados al llevar directamente la mezcla de reacción a pH 11, como se reporta en el artículo de Jirovsky⁴ antes de acidificarla y separar los productos, ya que existen impurezas que impiden la formación y precipitación del producto.



Esquema 11

Espectro 10: (compuesto 20)

IR película (cm ⁻¹)	
3116, 3062, 1593, 1494 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del anillo aromático
3000-2930, 1450 (cm ⁻¹)	Enlace C-H de los grupo CH ₂ y CH ₃
1708, 1646 (cm ⁻¹)	Enlace C-O de los grupos carbonilo
1322, 1110 (cm ⁻¹)	Enlace C-O del grupo éter

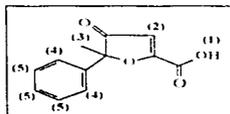


Espectro 11: (Compuesto 20)

RMN ¹ H (CD ₃ OD)		
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento
H ₁	s, 1H forma enólica	5.9 ppm
H ₂	s, 2H	3.32 ppm
H ₃	s, 3H	1.8 ppm
H ₄	m, 5H	7 ppm

Espectro 12 : (Acifran, 7)

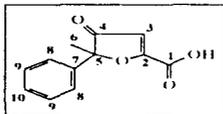
IR pastilla KBr (cm ⁻¹)	
3600-2500, 1224 (cm ⁻¹)	Enlace O-H del ácido carboxílico
3116, 1586, 1494 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del anillo aromático
3000-2850, 1450, 1376 (cm ⁻¹)	Enlace C-H del grupo CH ₃
1746 (cm ⁻¹)	Enlace C=O del carbonilo del ácido
1658 (cm ⁻¹)	Enlace C=O del grupo carbonilo
1224 (cm ⁻¹)	Grupo C-O-C



Espectros 13 y 14: (Acifrán, 7)

Espectro 13			Espectro 14	
	RMN ¹ H (CD ₃ OD)		RMN ¹ H (CDCl ₃)	
Hidrógeno	Señales	Desplazamiento	Señales	Desplazamiento
H ₁	--	--	s (desaparece con D ₂ O)	5.2 ppm
H ₂	s, 1 H	6.1907 ppm	s, 1H	6.322 ppm
H ₃	s, 3 H	1.7605 ppm	s, 3H	1.811 ppm
H ₄	m, 2 H orto	7.44-7.51 ppm	m, 2H orto	7.47-7.506 ppm
H ₈	m, 3H meta + para	7.33-7.40 ppm	m, 3H meta + para	7.32-7.36 ppm

Estos datos están de acuerdo a lo reportado por Jirovsky.⁵



(7)

Espectro 15: (Acifrán 7)

RMN- ¹³ C (CDCl ₃ y DMSO)			
Carbono	Desplazamiento	Carbono	Desplazamiento
C ₁	181.6 ppm	C ₆	23.5047 ppm
C ₂	162.68 ppm	C ₇	137.50 ppm
C ₃	104.016 ppm	C ₈	127.64 ppm
C ₄	205.477 ppm	C ₉	128.034 ppm
C ₅	90.6497 ppm	C ₁₀	125.6 ppm

La resonancia magnética nuclear de ^{13}C , corrobora la estructura del compuesto. Destacan los singuletes en 205.5 ppm. correspondiente al carbono de la cetona en el anillo de 5 miembros C_4 , en 181.6 ppm. se observa la señal correspondiente al carbono del ácido carboxílico C_1 y en 162.7 ppm. al carbono del éter de enol C_2 .

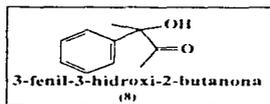
Espectro 16: (Acifrán, 7)

Espectroscopía de Masas (m/z)	Fracción
218	Ión Molecular, M^+
200	$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$
121	$\text{Ph}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{OH}$
104	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}_2$, pico base
77	Ph

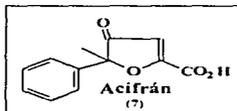
El espectro de masas está de acuerdo con lo reportado en la literatura, destacándose el ión molecular en 218 m/z con una intensidad del 85%. Esto corrobora el peso molecular del compuesto. El pico base se encuentra en 104 m/z; este ión proviene de la pérdida de estireno.⁵

V.- Conclusiones.

- Se obtuvo la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8) a través de dos nuevos métodos sintéticos (ninguno de los cuales está reportado en la literatura) con rendimientos de 35 y 75% respectivamente:
 - Método 1.-A partir de la cianhidrina del acetaldehído (12).
 - Método 2.-A partir de la cianhidrina de acetofenona (17).



- El mejor rendimiento se obtuvo al utilizar la cianhidrina de acetofenona (17) como materia prima (método 2).
- Se logró sintetizar Acifrán (7) con un rendimiento igual al 17.5%



- Con estos dos nuevos métodos de síntesis, se logra evitar el uso de compuestos con mercurio, los cuales son altamente tóxicos y son utilizados en los métodos reportados para la síntesis de la 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8).
- Es necesario seguir trabajando en la última reacción para obtener un mejor rendimiento.

VI.- Materiales y métodos.

Los puntos de fusión, reportados en grados centígrados, se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 559-B de rejilla, en película y pastilla de KBr, las unidades están dadas en cm^{-1} . El espectro de RMN- ^{13}C se realizó en un espectrómetro Varian VXR (75 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- ^1H) se realizaron en un espectrómetro Varian EM-390 (90 MHz) y en un espectrómetro Varian VXR (300 MHz) utilizando CDCl_3 y CD_3OD como disolventes. Para explicar los espectros de resonancia magnética nuclear se utilizó la siguiente nomenclatura: s-singulete, d-doblete, t-triplete, e-cuadruplete y m-multiplete. Los desplazamientos químicos de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento están expresadas en Hertz. Los espectros de masas fueron registrados en un espectrómetro Hewlett-Packard 5945A mediante la técnica de impacto electrónico (70 eV); se da el valor m/e del ión molecular M^+ y entre paréntesis se indica la abundancia relativa. Para las cromatografías en columna se utilizó como soporte sílica-gel Merck (230-400 mesh), y se aplicó la técnica de cromatografía flash.

La pureza de los productos así como el desarrollo de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (c.c.f.) en placas de vidrio de 10 por 5 cm. cubiertas con sílica-gel 60 GF254 como adsorbente, luz ultravioleta (U.V.), yodo y sulfato de cerio como reveladores.

Dentro de los métodos experimentales, la expresión "se trabajó en la forma usual" significa extraer el producto con acetato de etilo, secar con sulfato de sodio anhidro y eliminar el disolvente a presión reducida.

6.1.-Primera parte:
Síntesis del intermediario 3-hidroxi-3-fenil-2-butanona (8)

6.1.1.- Método 1.

a) Síntesis de la cianhidrina del acetaldehído (12).¹¹

A una solución al 50% de NaHSO_3 en agua (35,88g, 0.345 mol en 72 mL de agua) se le adicionó en pequeñas porciones 15 mL (0.26 mol) de acetaldehído ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$) y se agitó vigorosamente; se continuó la agitación por 30 minutos después de la última adición. A la suspensión anterior se le adicionó a intervalos, agitando de la misma manera, una solución acuosa al 50% de KCN (20g, 0.345 mol en 40 mL de agua) y se mantuvo agitando por 60 minutos. Se saturó la solución con NaCl y se extrajo con acetato de etilo; se lavó con una solución saturada de NaCl hasta pH neutro. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida quedando como residuo la cianhidrina del acetaldehído, la cual se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción. Esta reacción presenta un rendimiento alrededor del 60%.

IR (cm^{-1}) película : 3428, 2248.

b) Cianhidrina Protegida del acetaldehído (14):

Se colocó la cianhidrina obtenida en el paso anterior en un matraz bola sobre un baño de hielo, se agregaron 2 gotas de HCl concentrado y se agregó en pequeñas porciones suficiente éter-etil-vinílico (15-20 mL) hasta asegurar una protección completa (Aproximadamente 30 min.). El producto crudo se destiló ($P=14$ mm Hg, $T=33-35$ °C) dando lugar a 18,419 g. de la cianhidrina protegida pura con un

rendimiento del 48% en base al acetaldehído. IR (cm^{-1}) película: 2240, 1146-1040. RMN^1H (CDCl_3): 1.2 (t, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.56 (d, 3H), 3.26-3.8 (m, 2H), 4.9 (c, 1H), 4.23-4.73 (m, 1H).

c) Destilación de acetofenona (15):

Se destiló a una presión de 6 mm de Hg y a una temperatura de 58-59°C.

d) Síntesis del intermediario, 3-fenil-3-hidroxi-2-butanona (8):^{14, 15}

i) Formación de diisopropil amido de litio (LDA): En un matraz bola de 1 boca y 100 mL de capacidad provisto de un magneto, un séptum y atmósfera de N_2 ; se inyectaron 3 mL de diisopropilamina (dipa) seca destilada de KOH y 5-10 mL de tetrahidrofurano (THF) recién destilado de LiAlH_4 y se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco-acetona. Inmediatamente después se adicionaron 12.5 mL de n-butillitio (¡precaución!) en aproximadamente 10-15 minutos se formó una suspensión blanca de LDA.

ii) Adición de los sustratos: La solución anterior se agitó rápidamente y se adicionaron lentamente 2.5 g de la cianhidrina protegida del acetaldehído (14) en 10 mL de THF. Se observó un color amarillo lo que indicaba la formación del anión. Después de 10-15 minutos se agregó en un lapso igual una solución de 2 g de acetofenona (15) en 5 mL de THF, se dejó agitando 20 minutos y se agregó 1 mL de agua. Se suspendió el paso de nitrógeno, se quitó el baño enfriador y una vez que se alcanzó la temperatura ambiente se evaporó el THF a presión reducida. El residuo se diluyó con 75 mL de solución saturada de NaCl y se trabajó de la forma usual. El aducto crudo (19) se purificó por cromatografía flash utilizando sílica gel y una

mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1) como eluyente. IR (cm^{-1}) película: 3472, 3060, 2236, 960. RMN^1H (CDCl_3): 1.15 (t, 3H), 1.4 (d, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.16-3.72 (m, 2H), 4.86-5.16 (m, 1H), 7.13-7.33 (m, 3H), 7.4-7.66 (m, 2H).

iii) Hidrólisis del aducto (19): Se disolvió el aducto en 15 mL de THIF se agregaron aproximadamente 4 mL de H_2SO_4 al 10% en agua hasta que la solución se enturbió (pH=1), después se adicionaron gotas de ácido acético hasta que la solución se aclaró, se dejó agitando a temperatura ambiente (aproximadamente 2 horas) controlando el progreso de la reacción por cromatografía en capa fina C.C.F. (hexano-acetato de etilo 90:10; Luz ultravioleta) hasta completa desaparición del aducto. Se evaporó el THIF a presión reducida, se adicionaron 50 mL de solución saturada de NaCl y se trabajó en la forma usual (extracción con acetato de etilo). La cianhidrina obtenida no se purificó debido a su inestabilidad potencial sino que se usó inmediatamente para producir la cetona.

iv) Generación de la cetona (8): Se disolvió la cianhidrina anterior (d) en 20 mL de acetona, se adicionó 1 mL de trietilamina (Et_3N) y se dejó agitando a temperatura ambiente hasta completa desaparición de la cianhidrina seguida por C.C.F. (hexano-acetato de etilo 80:20; luz UV, $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ se evaporó la acetona a presión reducida, se adicionaron 50 mL de solución saturada de NaCl y se trabajó en la forma usual. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (sílice y hexano-acetato de etilo 90:10 como eluyente) para obtener 2.013 g de la α -hidroxi-cetona (e) con un rendimiento del 35 %. IR (cm^{-1}) película: 3458, 3060, 1712. RMN^1H (CDCl_3): 1.77 (s, 3H), 4.13 (s, 1H, intercambia con D_2O), 2.08 (s, 3H), 7.16-7.5 (m, 5H)

6.1.2.-Método 2:

a) Síntesis de la cianhidrina protegida de acetofenona (17).

En un matraz bola de una boca, 100 mL de capacidad y junta esmerilada 24/40 provisto de agitación magnética, septum y atmósfera de N_2 , se colocaron 6 g.(0.092 mol) de KCN, 0.02 de éter corona (18-crown-6) y 15 mL de diclorometano seco. A la mezcla anterior se adicionaron 9 mL (0.0678 mol) de CNTMS y por último se adicionaron gota a gota 7.8 g (0.065 mol) de acetofenona (15). La reacción se siguió por C.C.F. Al finalizar ésta (aproximadamente 12 horas) se adicionó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron con ayuda de vacío. El producto crudo se destiló a presión reducida dando lugar a 13.189 g de la cianhidrina protegida de acetofenona (17) pura con un rendimiento del 92%. IR (cm^{-1}) película: 3064, 3032, 2250, 1256, 852. RMN¹H ($CDCl_3$): 0.2 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 7.5-7.63 (m, 2H), 7.26-7.5 (m, 3H).

b) Síntesis del intermediario (8) (3-fenil-3-hidroxi-2-butanona)¹⁶:

En un matraz bola de una boca con capacidad de 100 ml y junta esmerilada 24/40 provisto de un refrigerante, septum, agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 4.6 g (0.0212 mol) de la cianhidrina protegida de acetofenona (15) disuelta en 20 mL de benceno seco, se agitó y se adicionaron 34.5 mL (0.09556 mol) de CH_3MgCl 2.77 M. se dejó agitando por 2 h 30 min. con calentamiento a reflujo. Al finalizar el tiempo de reacción, se detuvo el calentamiento y una vez que se alcanzó la temperatura ambiente, se colocó el matraz sobre un baño de hielo y se adicionó lentamente agua fría. (cuidado!) la mezcla se

aciduló a pH 5 con una mezcla de ácido acético - agua (75:25) y se dejó agitando 15 minutos al cabo de los cuales se neutralizó el pH con NaHCO_3 sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash utilizando sílice como soporte y eluyendo con una mezcla de hexano - acetato de etilo (90:10) obteniéndose 2.625 g de la α -hidroxi-cetona (8) con un rendimiento del 75%. IR (cm^{-1}) película: 3458, 3060, 1712. RMN^1H (CDCl_3) ppm: 1.77 (s, 3H), 4.13 (s, 1H, intercambia con D_2O), 2.08 (s, 3H), 7.16-7.5 (m, 5H)

6.2.-Segunda parte:

Síntesis de acifrán a partir del intermediario (8).^{4,5}

A una suspensión de NaH (0.16g, previamente lavado con hexano) en THF (40 mL) se adicionó gota a gota la α -hidroxicetona (8) (0.25g) y se dejó reaccionar media hora hasta que la solución presentó una coloración naranja, después de lo cual se adicionó oxalato de dietilo (18) (0.247g) en THF (5 mL). Al terminar la adición, la mezcla se calentó a 60°C por 18 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se vertió en agua fría, y a la solución resultante se le ajustó el pH a 5 con HCl 6 N y se extrajo con éter; la fase acuosa se llevó a pH=1 y se extrajo inmediatamente con éter. Los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó para obtener acifrán (7) y el intermediario (20) el cual después se llevó a pH=11 con NaOH por 24 horas, se lavó con éter y se acidificó a pH=1 con HCl 6 N., se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para obtener en conjunto 0.0578g de acifrán (7) con un rendimiento del 17.5%. Sólido blanco, pf. 171-173°C. IR (cm^{-1}) pastilla KBr: 3600-2500, 3116, 2554, 1746, 1658. RMN^1H (ppm), disolvente CDCl_3 : 1.811 (s, 3H), 5.2 (s, 1H

desaparece con D₂O), 6.322 (s, 1H), 7.47-7.506 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 3H).
Disolvente CD₃OD: 1.7605 (s, 3H), 6.1907 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.44-7.51 (m,
2H). RMN¹³C ppm (CDCl₃): 205.47, 181.651, 162.684, 137.502, 128.034, 127.645,
125.66, 1.04.016, 90.6497, 23.5047. E. masas (m/z): 218 M⁺, 200, 189, 176, 175,
145, 121, 105, 104 (pico base), 77, 43.

VII.- Glosario.

- s.- Singulete.
- d.- Doblete.
- t.- Triplete.
- c.- Cuadruplete.
- m.- Multiplete
- Agente hipolipidémico.- Aquella sustancia capaz de reducir la concentración de lípidos.
- Arterias coronarias.- Son las arterias que irrigan al corazón.
- Ateromas.- Cuerpos de estructura compleja que se depositan en venas y arterias, formados principalmente por colesterol. Son causantes de la aterosclerosis.
- Aterosclerosis.- Endurecimiento de las arterias por acumulación de colesterol y otros lípidos en las paredes internas de los vasos sanguíneos.
- Colesterol endógeno.- Colesterol producido por el mismo organismo.
- Colesterol exógeno.- Colesterol ingerido por la dieta
- Enfermedades coronarias.- Grupo de padecimientos relacionados con las arterias coronarias, entre los que están la angina de pecho y el infarto al miocardio.
- α -glicerofosfato-deshidrogenasa.- Enzima que participa en la cadena respiratoria de las células.
- Hiperlipidemia.- Concentración elevada de lípidos en sangre.
- Hipertensión arterial.- Presión arterial anormalmente alta.
- Lipoproteínas.- Sustancias constituidas por lípidos y proteínas que forman las membranas celulares y tienen también funciones de transporte. Se clasifican de acuerdo a su densidad en :
 - a) - HDL.- Lipoproteínas de alta densidad.
 - b) - IDL.- Lipoproteínas de densidad intermedia.
 - c) - LDL.- Lipoproteínas de baja densidad.
 - d) - VLDL.- Lipoproteínas de muy baja densidad.

e) - Quilomicrones

- Peroxisomas.- Vesículas con membrana sencilla, contienen catalasa y otras enzimas de oxidación; participa en la oxidación de nutrientes.
- Potencial hipotriglicéridémico.- Disminución de triglicéridos.
- Prurito.- Comezón.
- Trombosis.- Enfermedad provocada por la obstrucción de la circulación en el cerebro por un coágulo.

VIII.- Bibliografía.

- ¹Yalpani, M.: Colesterol-lowering drugs. *Chem. and Ind.*, 1996, 85.
- ²Cayen M.N., Kallai-Sanfacon, Dubuc J, et al: Evaluation of the lipid-lowering Activity of AY-25,712 in Rats. *Atherosclerosis*, 1982, 45: 267-79.
- ³Hunninghake, D.B.; Edwards, K.D.G.; Sopko, G.S.; et al: Controlled trial of acifran in type II hyperlipoproteinemia. *Clinical Pharmacology therapeutics*, 1985, 38 (3): 313-7.
- ⁴ Cayen, M.N.; Gonzalez, R; Ferdinandi, E.S; et al: The metabolic disposition of acifran, a new antihyperlipidemic agent, in rats and dogs. *Xenobiotica*, 1986, 16 (3): 251-63.
- ⁵ Jirovsky, I.; Cayen, M. N.: Hypolipidemic 4,5-Dihydro-4-oxo-5,5-disubstituted-2-furancarboxylic acids. *J.Med.Chemistry*. 1982, 25: 1154-6.
- ⁶ Rodwell Williams Sue. *Nutrition and Diet Therapy*. Ed Mosby, USA 1993, 7 ª edición pp. 77, 611.
- ⁷ Montgomery, R.; et al: *Bioquímica Médica* Salvat editores S.A. Barcelona 1982 1ª edición p. 536.
- ⁸ West, E; Todd, W. R.; et al: *Bioquímica Médica*. Ed. Interamericana. México 1966 4ª edición p.607
- ⁹ Cayen, M.N.; Kallai-Sanfacon, J.D; et al: Effect of AY-25,712 on fatty acid metabolism in rats. *Atherosclerosis*, 1982, 45: 281-90.
- ¹⁰ Friedberg, C.K. *Enfermedades del Corazón*. Ed. Interamericana. México 1966 3ª edición pp. 629-30
- ¹¹ Kallai-Sanfacon, M.A.; Cayen, J.D.; et al: Effect of AY-25,712 and other lipid-lowering agents on liver catalase and liver carnitine acetyl transferasa in rats. *Proc. of the soc. for exp. biol. and med.* 1983, 173:367-71.
- ¹² Cayen, M.N.; Ferdinandi, E.S; Hicks, D.R; et al: Pharmacokinetics and disposition of the lipid-lowering drug acifran in normal subjects and in patients with renal failure. *Clinical pharmacology Therapeutics*, 1990, 47 (1):50-6.
- ¹³Katzenellenbogen, J.A; Bowlus, S.B.: Stereoselectivity in the reduction of aliphatic α -Ketols with aluminum hydride reagents. *J. of Organic Chemistry*. 1973, 38(4): 627-32.
- ¹⁴ Ferriño Elias Sergio Arturo. Nuevas reacciones de cianhidrinas protegidas con olefinas electrofílicas. Tesis de licenciatura. UNAM, México, 1974

¹⁵ Jacobson, R.M; Lahm, G.P; Clader, J.W.: Three-carbon annulations. Regiocontrolled reactivity of trimethylsilyl and ethoxyethyl-protected cyanhydrins, versatile homoenolate and acyl anion equivalents. *J. Organic Chemistry*. 1980, 45(3): 395-405.

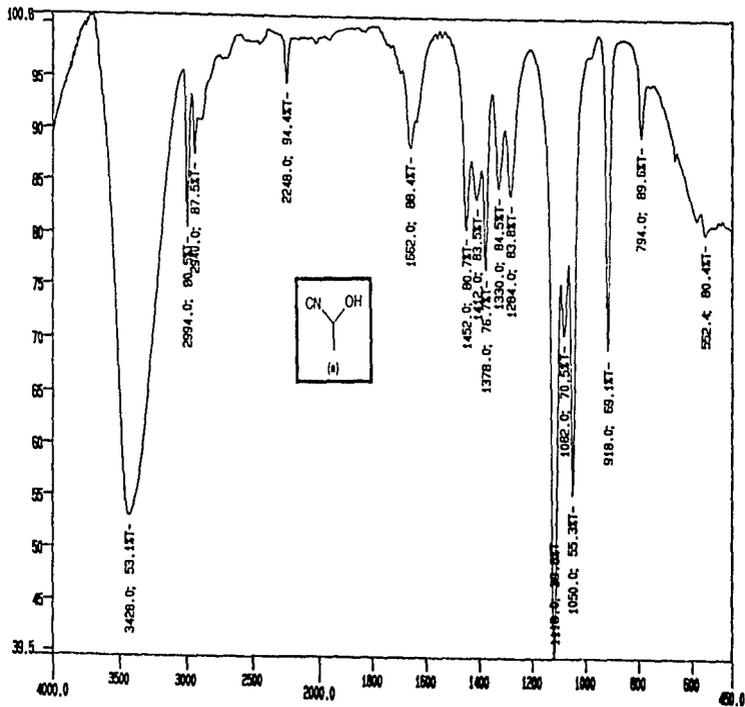
¹⁶ Lökös, M.; Bakos, T.; Vineze, I.: Synthesis of 16- α -ethyl-21-hydroxy-19-norpregn-4-ene-3, 20-dione from 17-substituted 3-methoxyestradiols. *Steroids*, 1993, 58: 185-9.

IX.- ESPECTROSCOPIA.

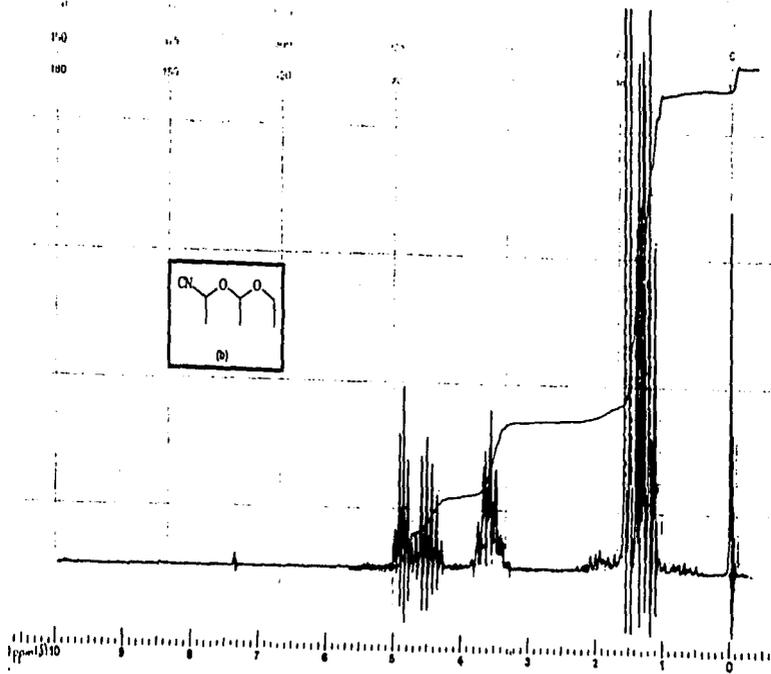
**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Espectro I

IR

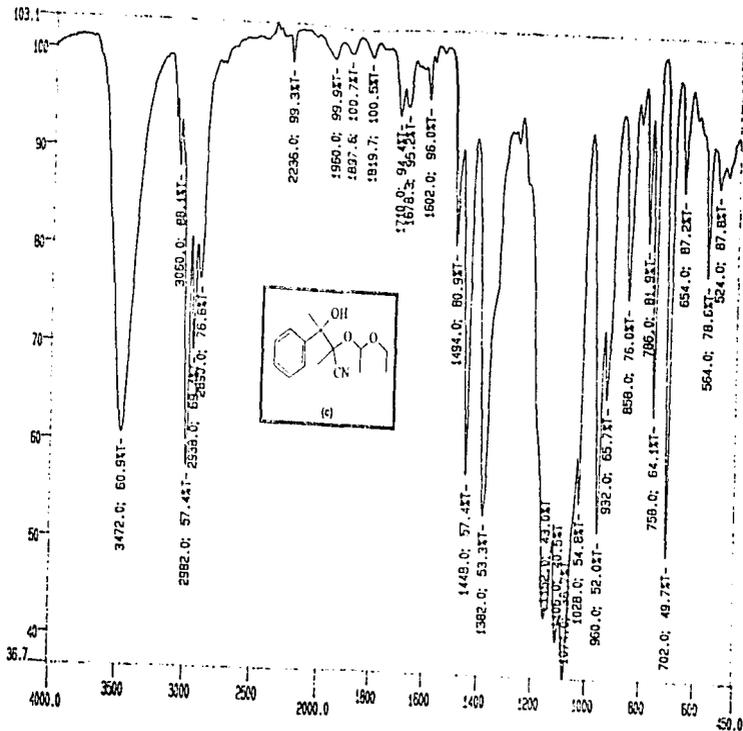


Espectro 3

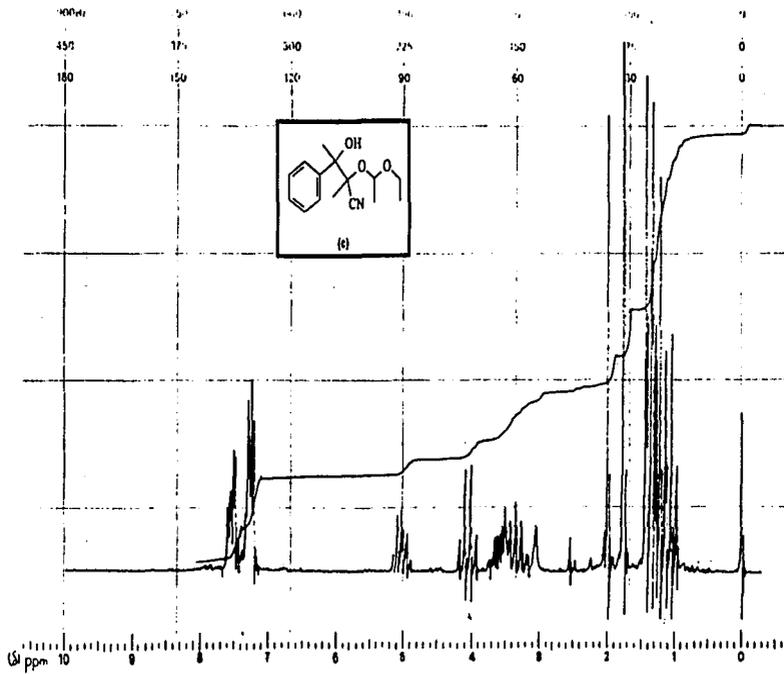


EM-320 30 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 4

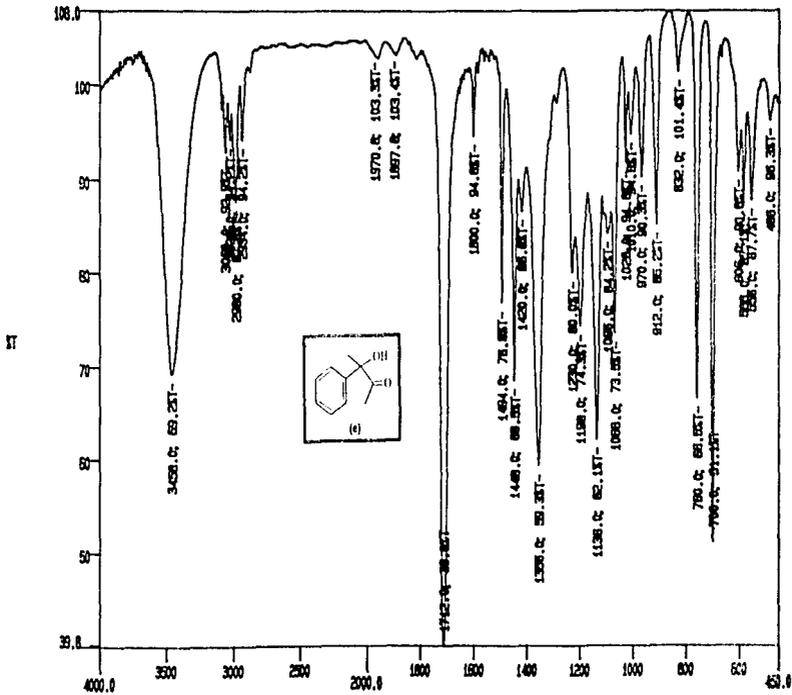


Espectro 5

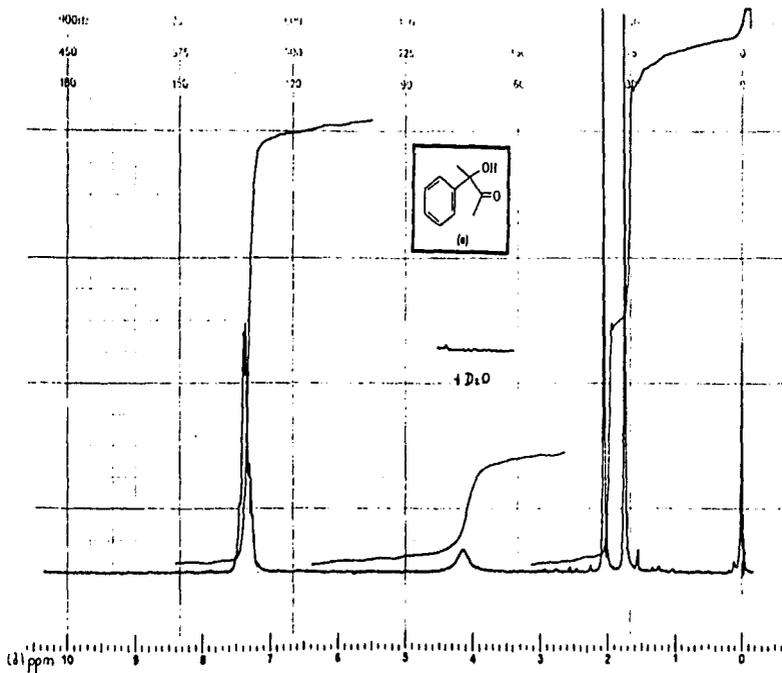


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 6



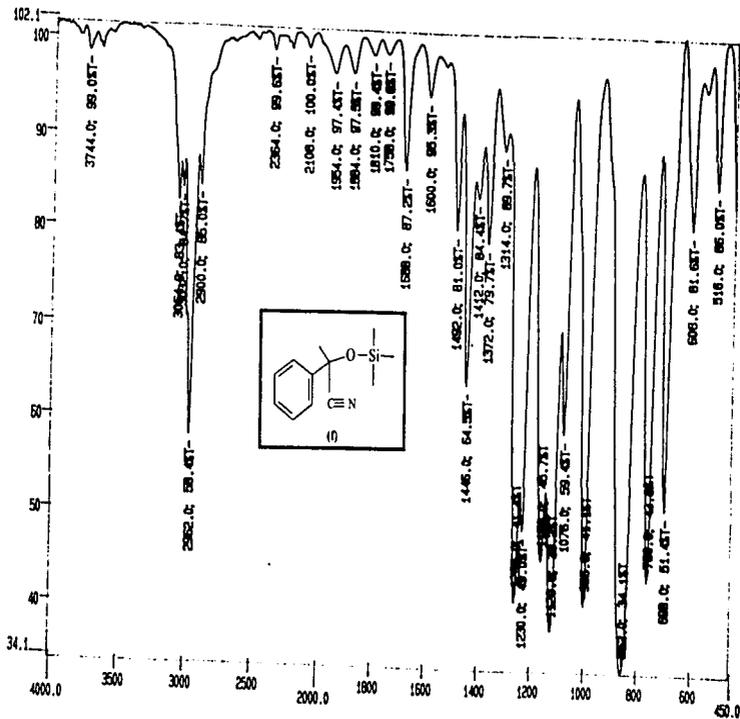
Espectro 7



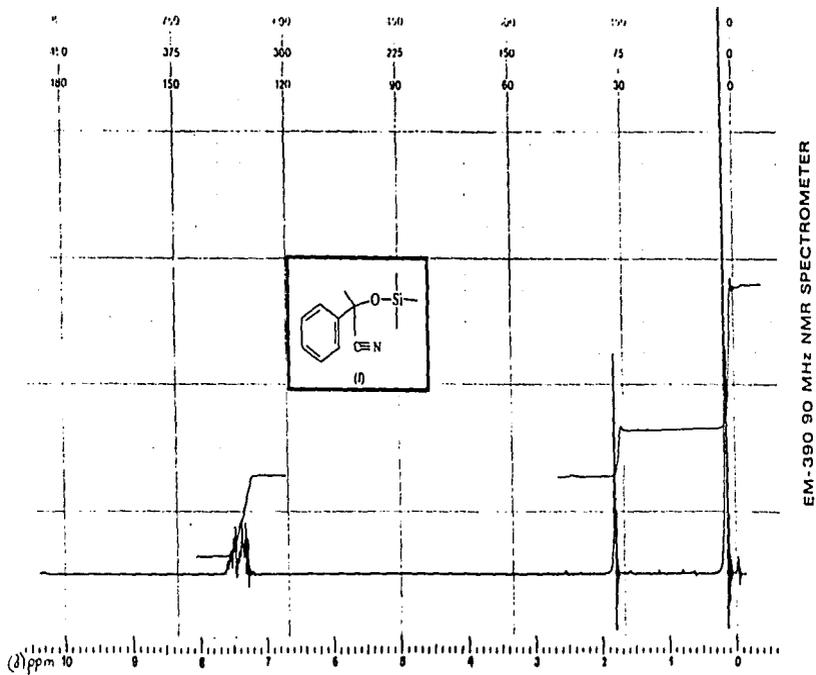
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Spectro 8

IT

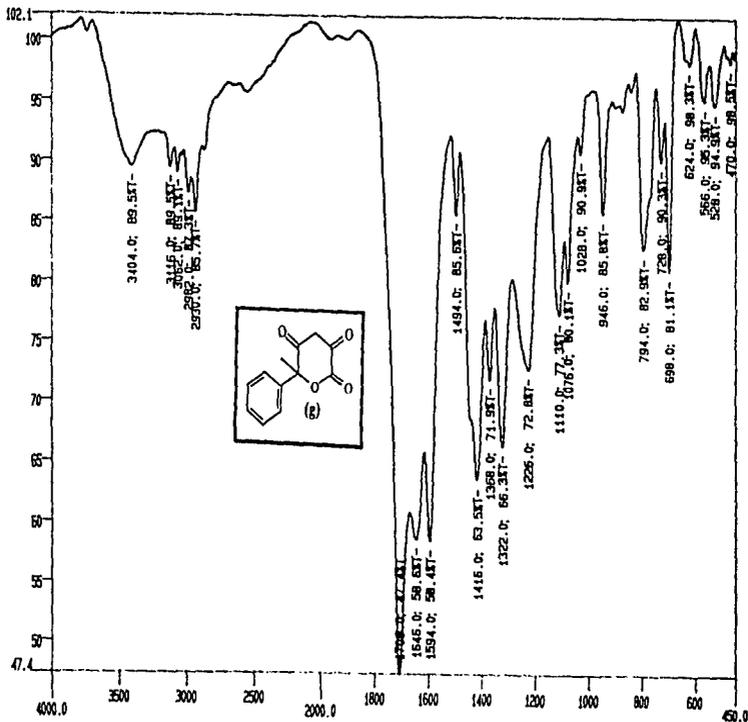


Spectro 9

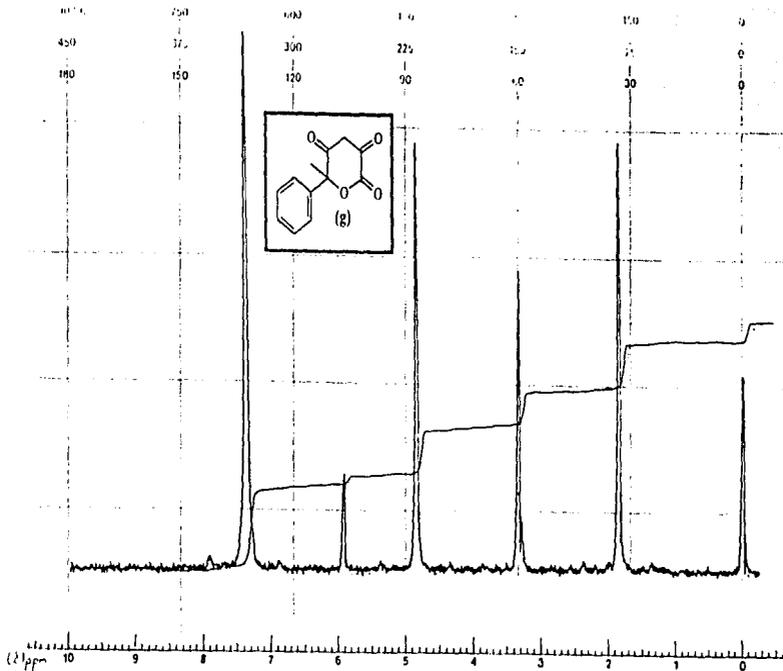


Espectro 10

IT

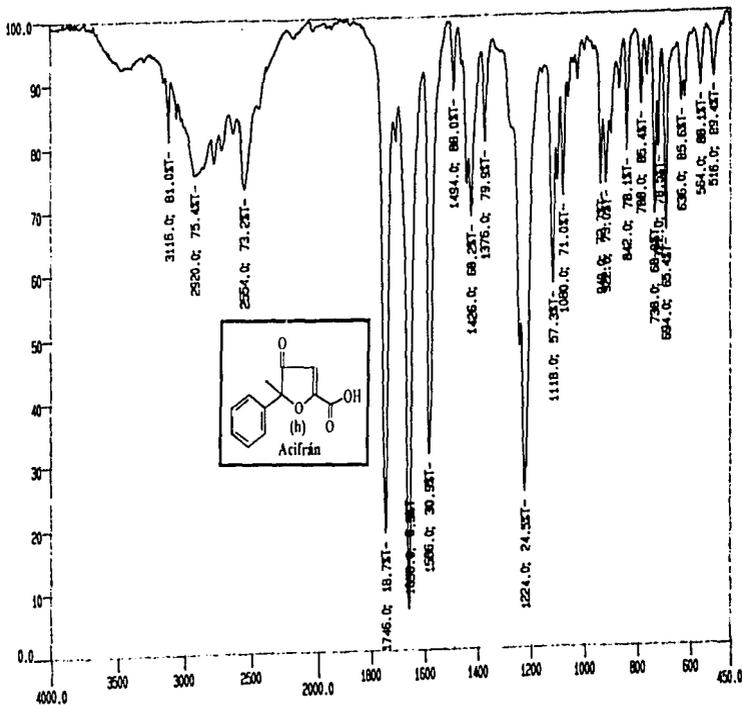


Espectro II



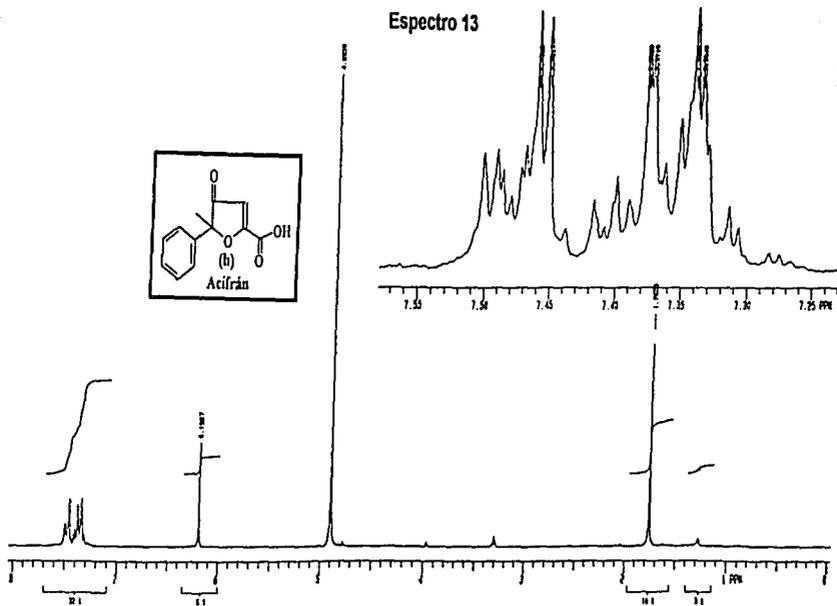
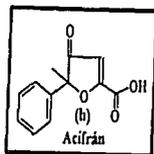
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Espectro 12

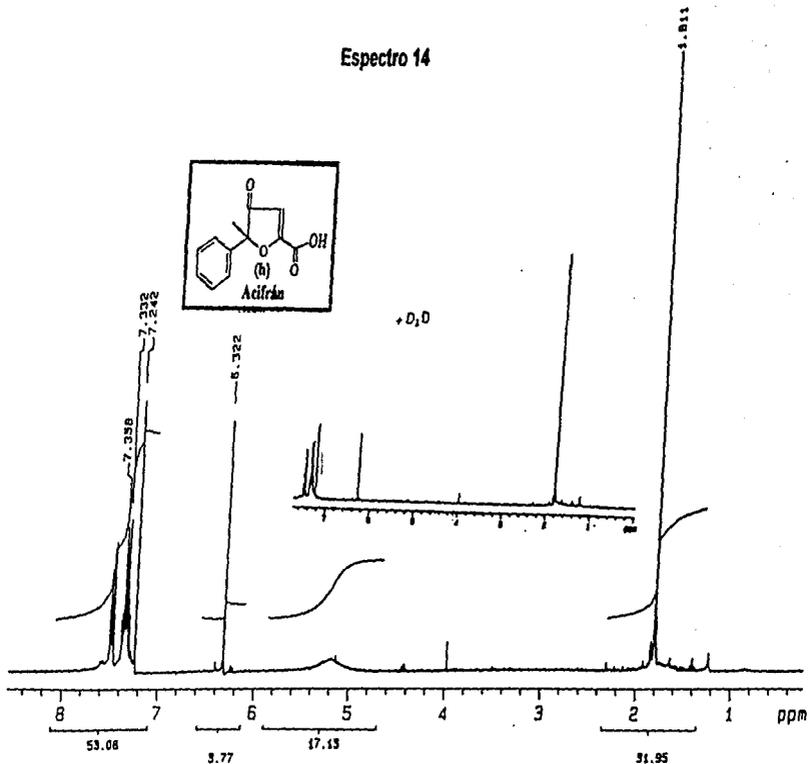
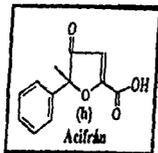


51

Espectro 13



Espectro 14

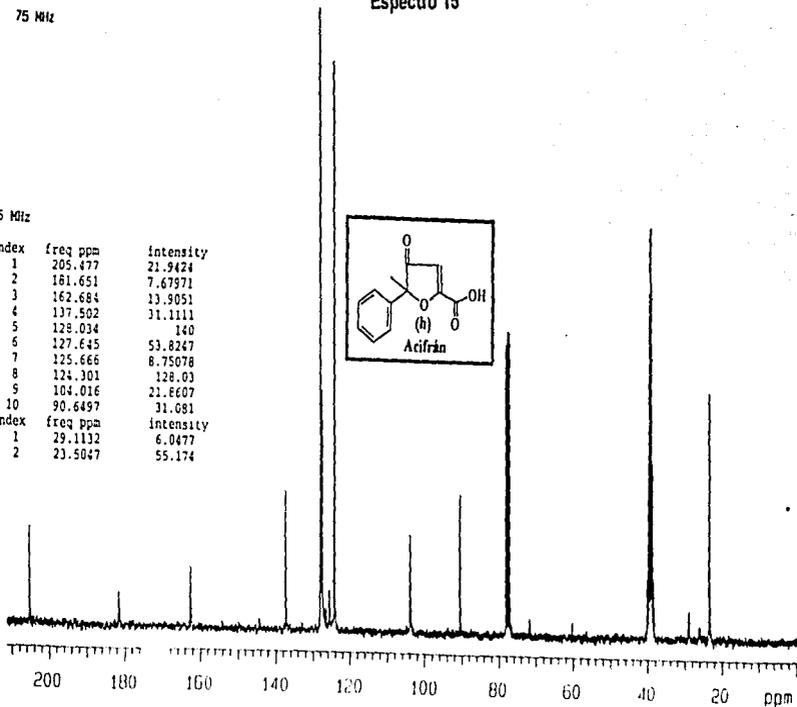
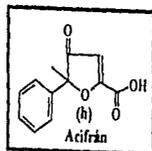


Spectro 15

75 Mhz

75 Mhz

index	freq ppm	intensity
1	205.477	21.9424
2	181.651	7.67971
3	162.684	13.9051
4	137.502	31.1111
5	128.034	140
6	127.645	53.8247
7	125.666	8.75078
8	124.301	128.03
9	104.016	21.6607
10	90.6497	31.081
index	freq ppm	intensity
1	29.1132	6.0477
2	23.5047	55.174



1 Mass Spectrum 1

Date : 08 Nov 96 17:37

Sample :

Name : Dr. Balazs Szilveszti AKS05

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular (M Linear)

RF : 1.13 eV Scan# : (26, 19)

Temp : 33.3 deg.C

DF : m/z 104.0000 Int. : 205.09

Output m/z range : 33.0000 to 249.5760

Cut Level : 0.001 %

26.1910

Espectro 16

